

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



| | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------------|--|--------------|--------------------------|----|------------|--------------------------|----|--------------|--------------------------|----|------------|--------------------------|----|
| <p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 401/04, A61K 31/435, C07D 491/04, 221/12</p> | A1 | <p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/35854</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Oktober 1997 (02.10.97)</p> | | | | | | | | | | | | |
| <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/01487</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 24. März 1997 (24.03.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">196 11 922.7</td> <td style="width: 30%;">26. März 1996 (26.03.96)</td> <td style="width: 40%; text-align: right;">DE</td> </tr> <tr> <td>96105038.2</td> <td>29. März 1996 (29.03.96)</td> <td style="text-align: right;">EP</td> </tr> </table> <p>(34) Länder für die die regionale oder internationale Anmeldung eingereicht worden ist: AT usw.</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">196 13 091.3</td> <td style="width: 30%;">2. April 1996 (02.04.96)</td> <td style="width: 40%; text-align: right;">DE</td> </tr> <tr> <td>96105311.3</td> <td>3. April 1996 (03.04.96)</td> <td style="text-align: right;">EP</td> </tr> </table> <p>(34) Länder für die die regionale oder internationale Anmeldung eingereicht worden ist: AT usw.</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).</p> | | | 196 11 922.7 | 26. März 1996 (26.03.96) | DE | 96105038.2 | 29. März 1996 (29.03.96) | EP | 196 13 091.3 | 2. April 1996 (02.04.96) | DE | 96105311.3 | 3. April 1996 (03.04.96) | EP |
| 196 11 922.7 | 26. März 1996 (26.03.96) | DE | | | | | | | | | | | | |
| 96105038.2 | 29. März 1996 (29.03.96) | EP | | | | | | | | | | | | |
| 196 13 091.3 | 2. April 1996 (02.04.96) | DE | | | | | | | | | | | | |
| 96105311.3 | 3. April 1996 (03.04.96) | EP | | | | | | | | | | | | |
| <p>(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): AM-SCHLER, Hermann; Hohenhewenstrasse 19, D-78315 Radolfzell (DE). FLOCKERZI, Dieter; Ackerweg 26, D-78476 Allensbach (DE). ULRICH, Wolf-Rüdiger; Hebelstrasse 3, D-78464 Konstanz (DE). BÄR, Thomas; Blarerstrasse 16, D-78462 Konstanz (DE). MARTIN, Thomas; Sonnenbühlstrasse 73, D-78464 Konstanz (DE). SCHUDT, Christian; Ringstrasse 49, D-78465 Konstanz (DE). HATZELMANN, Armin; Alter Wall 3, D-78467 Konstanz (DE). BEUME, Rolf; Bohlstrasse 13, D-78465 Konstanz (DE). HÄFNER, Dietrich; Beethovenstrasse 5, D-78464 Konstanz (DE). BOSS, Hildegard; Flurweg 3a, D-78464 Konstanz (DE). KLEY, Hans-Peter; Im Weinberg 3b, D-78476 Allensbach (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GUTTERER, Beate [DE/DE]; Allensbacher Strasse 6b, D-78476 Allensbach (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, YU, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p style="text-align: right;">Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p> | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>(54) Title: NOVEL PHENANTHRIDINES SUBSTITUTED IN THE 6 POSITION</p> <p>(54) Bezeichnung: NEUE IN 6-POSITION SUBSTITUIERTE PHENANTHRIDINE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Compounds of formula (I) in which R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51 and R6 have the meanings given in the description, are novel effective bronchial therapeutic agents.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Verbindungen der Formel (I), worin R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51 und R6 die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, sind neue wirksame Bronchialtherapeutika.</p> | | | | | | | | | | | | | | |
| <div style="position: absolute; right: 0; top: 50%; transform: translateY(-50%); font-weight: bold;">(I)</div> | | | | | | | | | | | | | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|---|----|--------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Letland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidschan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | | | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | ML | Mali | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MN | Mongolei | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MR | Mauretanien | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MW | Malawi | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | MX | Mexiko | | |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CM | Kamerun | | | PL | Polen | | |
| CN | China | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CU | Kuba | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CZ | Tschechische Republik | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| DE | Deutschland | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DK | Dänemark | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| EE | Estland | LR | Liberia | SG | Singapur | | |

Neue in 6-Position substituierte Phenanthridine**Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft neue in 6-Position substituierte Phenanthridine, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden.

Bekannter technischer Hintergrund

In Chem.Ber. 1939, 72, 675-677, J.Chem.Soc., 1956, 4280-4283 und J.Chem.Soc.(C), 1971, 1805 wird die Synthese von 6-Phenylphenanthridinen beschrieben.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß die nachfolgend näher beschriebenen neuen in 6-Position substituierten Phenanthridine überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften besitzen.

Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt), worin

R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

oder worin

R1 und R2 gemeinsam eine 1-2C-Alkylendioxygruppe bedeuten,

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R31 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-4C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch R61 substituierten Pyridylrest darstellt oder einen durch R7 und R8 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

- R61 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
- R7 Hydroxy, Halogen, Cyano, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Trifluormethyl, Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl, Nitro, Amino, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, SO₂-R70 oder N(R71)R72 bedeutet, wobei
- R70 1-4C-Alkyl,
- R71 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, SO₂-R9 oder SO₂-R10 und
- R72 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl oder SO₂-R10 bedeutet,
- R8 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkyl bedeutet und wobei
- R9 und R10 unabhängig voneinander 1-4C-Alkyl, Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl oder durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten substituiertes Phenyl bedeuten, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe Nitro, 1-4C-Alkyl, Halogen, 1-4C-Alkylcarbonyl-amino, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Cyano, Phenyl, Naphthyl, Trifluormethyl oder 1-4C-Alkoxycarbonyl, sowie die Salze dieser Verbindungen.

1-4C-Alkoxy steht für Reste, die neben dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen enthalten. Beispielsweise seien genannt der Butoxy-, iso-Butoxy-, sec.-Butoxy-, tert.-Butoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und bevorzugt der Ethoxy- und Methoxyrest.

3-7C-Cycloalkoxy steht beispielsweise für Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy und Cycloheptyloxy, wovon Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy und Cyclopentyloxy bevorzugt sind.

3-7C-Cycloalkylmethoxy steht beispielsweise für Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Cyclopentylmethoxy, Cyclohexylmethoxy und Cycloheptylmethoxy, wovon Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy und Cyclopentylmethoxy bevorzugt sind.

Als ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy seien beispielsweise der 1,2,2-Trifluorethoxy-, der 2,2,3,3,3-Pentafluorpropoxy-, der Perfluorethoxy-, der 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy-, der Trifluormethoxy-, insbesondere der 2,2,2-Trifluorethoxy- und bevorzugt der Difluormethoxyrest genannt.

1-4C-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl- und bevorzugt der Ethyl- und Methylrest.

1-2C-Alkylendioxy steht beispielsweise für den Methylendioxy-(-O-CH₂-O-) und den Ethylendioxyrest (-O-CH₂-CH₂-O-).

Haben R3 und R31 gemeinsam die Bedeutung 1-4C-Alkylen, so sind die Positionen 1 und 4 in Verbindungen der Formel I durch eine 1-4C-Alkylenbrücke miteinander verknüpft, wobei 1-4C-Alkylen für geradkettige oder verzweigte Alkylenreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht. Beispielsweise seien die Reste Methylen ($-\text{CH}_2-$), Ethylen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), Trimethylen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,2-Dimethylethylen [$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$] und Isopropyliden [$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$] genannt.

Halogen im Sinne der vorliegenden Erfindung ist Brom, Chlor und Fluor.

1-4C-Alkoxy-carbonyl enthält neben der Carbonylgruppe einen der oben genannten 1-4C-Alkoxyreste. Beispielsweise genannt seien der Methoxycarbonyl- und der Ethoxycarbonylrest.

Wenn R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung bedeuten, dann sind die Kohlenstoffatome in den Positionen 2 und 3 in Verbindungen der Formel I über eine Doppelbindung miteinander verknüpft.

1-4C-Alkylcarbonyloxyreste enthalten neben dem Carbonyloxyrest einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste. Beispielsweise sei der Acetyloxyrest ($\text{CH}_3\text{CO}-\text{O}-$) genannt.

Phenyl-1-4C-alkyl steht für einen der obengenannten 1-4C-Alkylreste, der durch einen Phenylrest substituiert ist. Beispielsweise genannt seien der Benzyl- und der Phenethylrest.

1-4C-Alkylcarbonyl steht für einen Rest, der neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste enthält. Beispielsweise genannt sei der Acetylrest.

1-4C-Alkylcarbonylamino steht für einen Aminorest, der durch einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylcarbonylreste substituiert ist. Beispielsweise genannt sei der Acetylaminorest ($\text{CH}_3\text{CO}-\text{NH}-$).

Als beispielhaft durch R61 substituierte Pyridylreste seien die Reste Pyridyl-4, Pyridyl-3, 2-Chlorpyridyl-4, 2-Hydroxypyridyl-4, 2-Methoxypyridyl-4, 2-Brompyridyl-4, 2-Methylpyridyl-4, 3-Brompyridyl-4, 2-Chlorpyridyl-5, 2-Hydroxypyridyl-5, 2-Methoxypyridyl-5, 2-Methylpyridyl-5, 2-Brompyridyl-5, 3-Brompyridyl-5, 2-Methylpyridyl-3, 2-Chlorpyridyl-3, 4-Methylpyridyl-3, 3-Methoxypyridyl-5, 2-(2,2,2-Trifluorethoxy)pyridyl-3, 3-Methylpyridyl-4, 2-Methoxypyridyl-3, 2-Fluorpyridyl-3, 2-Trifluormethylpyridyl-3, 2-Methoxycarbonylpyridyl-3, 4-Trifluormethylpyridyl-3, 4-Methoxycarbonylpyridyl-3 oder 2-(2,2,2-Trifluorethoxy)pyridyl-5 genannt.

Als beispielhafte, durch R7 und R8 substituierte Phenylreste seien die Reste 4-Acetamidophenyl, 3-Acetamidophenyl, 4-Acetoxyphenyl, 3-Aminophenyl, 4-Aminophenyl, 2-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 3-Bromphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2-Chlor-4-nitrophenyl, 4-Diethylamino-2-methylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2-Chlor-5-nitrophenyl, 4-Chlor-3-nitrophenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2,6-Di-

bromphenyl, 2-Cyanphenyl, 3-Cyanphenyl, 4-Cyanphenyl, 4-Diethylaminophenyl, 4-Dimethylaminophenyl, 2-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 2-Fluor-5-nitrophenyl, 2-Hydroxyphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 2-Hydroxy-4-methoxyphenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 2-Dimethylaminophenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 4-Methyl-3-nitrophenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2,3-Dimethylphenyl, 2-Nitrophenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Nitrophenyl, 2,4-Dinitrophenyl, 3,4-Dinitrophenyl, 3,5-Dinitrophenyl, 2,6-Dinitrophenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-(p-Nitrophenylsulfonamido)phenyl, 3-(p-Toluolsulfonamido)phenyl, 4-(p-Toluolsulfonamido)phenyl, 4-(4-Ethylphenylsulfonamido)phenyl, 4-Bis(p-toluolsulfonyl)aminophenyl, 4-Bis(p-nitrophenylsulfonyl)aminophenyl, 3-(p-Nitrophenylsulfonamido)phenyl, (N-Acetyl-4-p-toluolsulfonamido)phenyl, 4-(Benzylsulfonamido)phenyl, 3-(Benzylsulfonamido)phenyl, 4-(Methylsulfonamido)phenyl, 3-(Methylsulfonamido)phenyl, 4-(N-Methyl-methylsulfonamido)phenyl, 3-(N-Methyl-methylsulfonamido)phenyl, 4-(3,4-Dichlorphenylsulfonamido)phenyl, 3-(3,4-Dichlorphenylsulfonamido)phenyl, 4-(3-Nitrophenylsulfonamido)phenyl, 3-(3-Nitrophenylsulfonamido)phenyl, 4-(4-Bromphenylsulfonamido)phenyl, 3-(4-Bromphenylsulfonamido)phenyl, 4-(3-Bromphenylsulfonamido)phenyl, 3-(3-Bromphenylsulfonamido)phenyl, 4-(3-Fluorphenylsulfonamido)phenyl, 3-(3-Fluorphenylsulfonamido)phenyl, 4-(4-Fluorphenylsulfonamido)phenyl, 3-(4-Fluorphenylsulfonamido)phenyl, 4-(4-Chlorphenylsulfonamido)phenyl, 3-(4-Chlorphenylsulfonamido)phenyl, 4-(3-Chlorphenylsulfonamido)phenyl, 3-(3-Chlorphenylsulfonamido)phenyl, 4-(4-Acetylaminophenylsulfonamido)phenyl, 3-(4-Acetylaminophenylsulfonamido)phenyl, 4-(4-Methoxyphenylsulfonamido)phenyl, 3-(4-Methoxyphenylsulfonamido)phenyl, 4-(3-Trifluormethylphenylsulfonamido)phenyl, 3-(3-Trifluormethylphenylsulfonamido)phenyl, 4-(4-Trifluormethylphenylsulfonamido)phenyl, 3-(4-Trifluormethylphenylsulfonamido)phenyl, 4-(4-Trifluormethoxyphenylsulfonamido)phenyl, 3-(4-Trifluormethoxyphenylsulfonamido)phenyl, 4-(3-Methylphenylsulfonamido)phenyl, 3-(3-Methylphenylsulfonamido)phenyl, 4-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonamido)phenyl, 3-(3,4-Dimethoxyphenylsulfonamido)phenyl, 4-(4-Cyano-phenylsulfonamido)phenyl, 3-(4-Cyanophenylsulfonamido)phenyl, 4-(3-Cyanophenylsulfonamido)phenyl, 3-(3-Cyanophenylsulfonamido)phenyl, 4-(3-Chlor-4-methylphenylsulfonamido)phenyl, 3-(3-Chlor-4-methylphenylsulfonamido)phenyl, 4-(4-Biphenylsulfonamido)phenyl, 3-(4-Biphenylsulfonamido)phenyl, 4-(4-Isopropylphenylsulfonamido)phenyl, 3-(4-Isopropylphenylsulfonamido)phenyl, 4-(Naphth-1-ylsulfonamido)phenyl, 3-(Naphth-1-ylsulfonamido)phenyl, 4-(Naphth-2-ylsulfonamido)phenyl, 3-(Naphth-2-ylsulfonamido)phenyl, 4-Benzylphenyl, 4-Biphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 3-Trifluormethoxyphenyl, 2-Trifluormethoxyphenyl, 4-Methansulfonylphenyl, 3-Methansulfonylphenyl, 2-Methansulfonylphenyl, 4-(4-Methoxycarbonylphenylsulfonamido)phenyl oder (N-Methyl-4-p-toluolsulfonamido)phenyl genannt.

Hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, worin

R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

oder worin

R1 und R2 gemeinsam eine 1-2C-Alkylendioxygruppe bedeuten,

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R31 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-4C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch R61 substituierten Pyridylrest darstellt oder einen durch R7 und R8 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R61 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R7 Hydroxy, Halogen, Cyano, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Trifluormethyl, Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl, Nitro, Amino oder N(R71)R72 bedeutet, wobei

R71 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, SO₂-R9 oder SO₂-R10 und

R72 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl oder SO₂-R10 bedeutet,

R8 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkyl bedeutet

und wobei

R9 und R10 unabhängig voneinander 1-4C-Alkyl, Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl oder durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten substituiertes Phenyl bedeuten, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe Nitro, 1-4C-Alkyl, Halogen, 1-4C-Alkylcarbonyl-amino, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Cyano, Phenyl, Naphthyl oder Trifluormethyl,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Eine Ausgestaltung [Ausgestaltung a)] der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Verbindungen der Formel I, worin

R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

oder worin

R1 und R2 gemeinsam eine 1-2C-Alkylendioxygruppe bedeuten,

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R31 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-4C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch R61 substituierten Pyridylrest darstellt, wobei

R61 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

Hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung a) sind Verbindungen der Formel I, worin

R1 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R3 Wasserstoff bedeutet,

R31 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-2C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch R61 substituierten Pyridylrest darstellt, wobei

R61 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung a) sind Verbindungen der Formel I, worin

R1 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R3 Wasserstoff bedeutet,

R31 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-2C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch R61 substituierten Pyridylrest darstellt, wobei

R61 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Bevorzugte Verbindungen der Ausgestaltung a) sind Verbindungen der Formel I, worin

R1 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R3 Wasserstoff bedeutet,

R31 Wasserstoff bedeutet,

R4 Wasserstoff bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

R6 einen durch R61 substituierten Pyridylrest darstellt, wobei

R61 Wasserstoff, Hydroxy oder Halogen bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Eine andere Ausgestaltung [Ausgestaltung b)] der erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche Verbindungen der Formel I, worin

R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

oder worin

R1 und R2 gemeinsam eine 1-2C-Alkylendioxygruppe bedeuten,

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R31 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-4C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch R7 und R8 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R7 Hydroxy, Halogen, Cyano, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Trifluormethyl, Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl, Nitro, Amino oder N(R71)R72 bedeutet, wobei

R71 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, SO₂-R9 oder SO₂-R10 und

R72 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl oder SO₂-R10 bedeutet,

R8 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkyl bedeutet und wobei

R9 und R10 unabhängig voneinander 1-4C-Alkyl, Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl oder durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten substituiertes Phenyl bedeuten, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe Nitro, 1-4C-Alkyl, Halogen, 1-4C-Alkylcarbonyl-amino, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Cyano, Phenyl, Naphthyl oder Trifluormethyl, sowie die Salze dieser Verbindungen.

Hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung b) sind Verbindungen der Formel I, worin

R1 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R3 Wasserstoff bedeutet,

R31 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-4C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch R7 und R8 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R7 Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Trifluormethyl, Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl, Nitro, Amino oder N(R71)R72 bedeutet, wobei

R71 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, SO₂-R9 oder SO₂-R10 und

R72 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl oder SO₂-R10 bedeutet,

R8 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkyl bedeutet und wobei

R9 und R10 unabhängig voneinander 1-4C-Alkyl, Phenyl oder durch einen Substituenten substituiertes Phenyl bedeuten, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe Nitro, 1-4C-Alkyl, Halogen, oder Trifluormethyl,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung b) sind Verbindungen der Formel I, worin

R1 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R3 Wasserstoff bedeutet,

R31 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-4C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch R7 und R8 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R7 Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl, Nitro, Amino oder N(R71)R72 bedeutet, wobei

R71 Wasserstoff, SO₂-R9 oder SO₂-R10 und

R72 1-4C-Alkylcarbonyl oder SO₂-R10 bedeutet,

R8 Wasserstoff, Halogen oder 1-4C-Alkoxy bedeutet

und wobei

R9 und R10 unabhängig voneinander Phenyl oder durch einen Substituenten substituiertes Phenyl bedeuten, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe Nitro, 1-4C-Alkyl, Halogen oder Trifluormethyl,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Bevorzugte Verbindungen der Ausgestaltung b) sind Verbindungen der Formel I, worin

R1 1-4C-Alkoxy oder 3-7C-Cycloalkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkoxy oder 3-7C-Cycloalkoxy bedeutet,

R3 Wasserstoff bedeutet,

R31 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-2C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch R7 und R8 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R7 Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl, Nitro, Amino oder N(R71)R72 bedeutet, wobei

R71 Wasserstoff oder SO₂-R10 und

R72 1-4C-Alkylcarbonyl oder SO₂-R10 bedeutet,

R8 Wasserstoff, Halogen oder 1-4C-Alkoxy bedeutet

und wobei

R10 durch einen Substituenten substituiertes Phenyl bedeutet, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe Nitro oder 1-4C-Alkyl,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Eine Ausgestaltung [Ausgestaltung c)] der erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche Verbindungen der Formel I, worin

R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

oder worin

R1 und R2 gemeinsam eine 1-2C-Alkylendioxygruppe bedeuten,

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R31 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-4C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch R7 und R8 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R7 Hydroxy, Halogen, Cyano, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Trifluormethyl, Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl, Nitro, Amino, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, SO₂-R70 oder N(R71)R72 bedeutet, wobei

R70 1-4C-Alkyl,

R71 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, SO₂-R9 oder SO₂-R10 und

R72 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl oder SO₂-R10 bedeutet,

R8 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkyl bedeutet

und wobei

R9 und R10 unabhängig voneinander 1-4C-Alkyl, Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl oder durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten substituiertes Phenyl bedeuten, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe Nitro, 1-4C-Alkyl, Halogen, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Cyano, Phenyl, Naphthyl, Trifluormethyl oder 1-4C-Alkoxycarbonyl, sowie die Salze dieser Verbindungen.

Hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung c) sind solche Verbindungen der Formel I, worin

R1 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R3 Wasserstoff bedeutet,

R31 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-4C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch R7 und R8 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R7 Hydroxy, Halogen, Cyano, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Trifluormethyl, Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl, Nitro, Amino, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, SO₂-R70 oder N(R71)R72 bedeutet, wobei

R70 1-4C-Alkyl,

R71 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, SO₂-R9 oder SO₂-R10 und

R72 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl oder SO₂-R10 bedeutet,

R8 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkyl bedeutet

und wobei

R9 und R10 unabhängig voneinander 1-4C-Alkyl, Phenyl oder durch einen Substituenten substituiertes Phenyl bedeuten, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe Nitro, 1-4C-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl oder 1-4C-Alkoxycarbonyl,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung c) sind solche Verbindungen der Formel I, worin

R1 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

- R2 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff bedeutet,
- R31 Wasserstoff bedeutet,
- oder worin
- R3 und R31 gemeinsam eine 1-2C-Alkylengruppe bedeuten,
- R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R5 Wasserstoff bedeutet,
- R51 Wasserstoff bedeutet,
- oder worin
- R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,
- R6 einen durch R7 und R8 substituierten Phenylrest darstellt, wobei
- R7 Hydroxy, Halogen, Cyano, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Trifluormethyl, Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl, Nitro, Amino, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, SO₂-R70 oder N(R71)R72 bedeutet, wobei
- R70 1-4C-Alkyl,
- R71 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, SO₂-R9 oder SO₂-R10 und
- R72 1-4C-Alkylcarbonyl oder SO₂-R10 bedeutet,
- R8 Wasserstoff, Halogen oder 1-4C-Alkoxy bedeutet
- und wobei
- R9 und R10 unabhängig voneinander Phenyl oder durch einen Substituenten substituiertes Phenyl bedeuten, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe Nitro, 1-4C-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl oder 1-4C-Alkoxycarbonyl,
- sowie die Salze dieser Verbindungen.

Bevorzugte Verbindungen der Ausgestaltung c) sind solche Verbindungen der Formel I, worin

- R1 1-4C-Alkoxy oder 3-7C-Cycloalkoxy bedeutet,
- R2 1-4C-Alkoxy oder 3-7C-Cycloalkoxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff bedeutet,
- R31 Wasserstoff bedeutet,
- oder worin
- R3 und R31 gemeinsam eine 1-2C-Alkylengruppe bedeuten,
- R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R5 Wasserstoff bedeutet,
- R51 Wasserstoff bedeutet,
- oder worin
- R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,
- R6 einen durch R7 und R8 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

- R7 Hydroxy, Halogen, Cyano, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Trifluormethyl, Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl, Nitro, Amino, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, SO₂-R70 oder N(R71)R72 bedeutet, wobei
- R70 1-4C-Alkyl,
- R71 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder SO₂-R10 und
- R72 1-4C-Alkylcarbonyl oder SO₂-R10 bedeutet,
- R8 Wasserstoff, Halogen oder 1-4C-Alkoxy bedeutet und wobei
- R10 durch einen Substituenten substituiertes Phenyl bedeutet, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe Nitro, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxycarbonyl, sowie die Salze dieser Verbindungen.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin

- R1 1-4C-Alkoxy oder 3-7C-Cycloalkoxy bedeutet,
- R2 1-4C-Alkoxy oder 3-7C-Cycloalkoxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff bedeutet,
- R31 Wasserstoff bedeutet,
- R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R5 Wasserstoff bedeutet,
- R51 Wasserstoff bedeutet,
- oder worin
- R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,
- R6 einen durch R7 und R8 substituierten Phenylrest darstellt, wobei
- R7 N(R71)R72 bedeutet, wobei
- R71 Wasserstoff, SO₂-R9 oder SO₂-R10 und
- R72 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl oder SO₂-R10 bedeutet,
- R8 Wasserstoff bedeutet und wobei
- R9 und R10 unabhängig voneinander durch einen Substituenten substituiertes Phenyl bedeuten, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe Nitro, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxycarbonyl, sowie die Salze dieser Verbindungen.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I - je nach Substitution - alle Säureadditionssalze oder alle Salze mit Basen in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren und Basen. Als solche eignen sich einerseits wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure,

Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Andererseits kommen auch Salze mit Basen in Betracht. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Alkali- (Lithium-, Natrium-, Kalium-) oder Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Meglumin- oder Guanidiniumsalze erwähnt, wobei auch hier bei der Salzherstellung die Basen im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt.

Bei den Verbindungen der Formel I handelt es sich um chirale Verbindungen mit Chiralitätszentren in den Positionen 4a und 10b und je nach Bedeutung der Substituenten R3, R31, R4, R5 und R51 weiteren Chiralitätszentren in den Positionen 1,2,3 und 4. Die Erfindung umfaßt daher alle denkbaren reinen Diastereomeren und reinen Enantiomeren als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis, einschließlich der Racemate. Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, in denen die Wasserstoffatome in den Positionen 4a und 10b cis-ständig zueinander sind. Insbesondere bevorzugt sind dabei die reinen cis-Diastereomeren und die reinen cis-Enantiomeren als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis und einschließlich der Racemate.

Die Enantiomeren können in an sich bekannter Weise (beispielsweise durch Herstellung und Trennung entsprechender diastereoisomerer Verbindungen) separiert werden. Vorzugsweise erfolgt eine Enantiomerentrennung auf Stufe der Ausgangsverbindungen der Formel III (siehe beigefügtes Formelblatt) beispielsweise über Salzbildung der racemischen Verbindungen der Formel III mit optisch aktiven Carbonsäuren. Alternativ können enantiomerenreine Ausgangsverbindungen der Formel III auch über asymmetrische Synthesen dargestellt werden.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, worin R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51 und R6 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) entsprechende Verbindungen der Formel II (siehe beigefügtes Formelblatt), in denen R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51 und R6 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, cyclokondensiert, oder daß man

- b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R1, R2, R3, R31, R4, R5 und R51 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und R6 durch R61 substituiertes Pyridyl darstellt, wobei R61 Hydroxy bedeutet, entsprechende Verbindungen der Formel I, worin R1, R2, R3, R31, R4, R5 und R51 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und R6 durch R61 substituiertes Pyridyl darstellt, wobei R61 Halogen bedeutet, hydrolysiert oder daß man
- c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R1, R2, R3, R31, R4, R5 und R51 die oben genannten Bedeutungen haben und R6 einen durch R7 und R8 substituierten Phenylrest darstellt, wobei R7 Amino bedeutet, entsprechende Verbindungen der Formel I, worin R7 Nitro bedeutet, reduziert, oder daß man
- d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R1, R2, R3, R31, R4, R5 und R51 die oben genannten Bedeutungen haben und R6 einen durch R7 und R8 substituierten Phenylrest darstellt, wobei R7 Hydroxy bedeutet, entsprechende Verbindungen der Formel I, worin R7 1-4C-Alkylcarbonyloxy bedeutet, hydrolysiert, oder daß man
- e) Verbindungen der Formel I, worin R1, R2, R3, R31, R4, R5 und R51 die oben genannten Bedeutungen haben und R6 einen durch R7 und R8 substituierten Phenylrest darstellt, wobei R7 Amino bedeutet, mit einem geeignet aktivierten 1-4C-Alkylcarbonylderivat N-acyliert, oder daß man
- f) Verbindungen der Formel I, worin R1, R2, R3, R31, R4, R5 und R51 die oben genannten Bedeutungen haben und R6 einen durch R7 und R8 substituierten Phenylrest darstellt, wobei R7 Amino bedeutet, mit einer Sulfonsäureverbindung der Formel X-SO₂-R10, worin R10 die oben genannte Bedeutung besitzt und X eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umgesetzt, oder daß man
- g) Verbindungen der Formel I, worin R1, R2, R3, R31, R4, R5 und R51 die oben genannten Bedeutungen haben und R6 einen durch R7 und R8 substituierten Phenylrest darstellt, wobei R7 die Gruppe N(H)R72 bedeutet, wobei R72 die Bedeutung 1-4C-Alkylcarbonyl oder SO₂-R10 hat, mit einem geeignet aktivierten 1-4C-Alkylcarbonylderivat N-acyliert, mit einem geeignet aktivierten 1-4C-Alkylderivat N-alkyliert oder mit einer Sulfonsäureverbindung der Formel X-SO₂-R9 oder X-SO₂-R10, worin R9 und R10 die oben genannten Bedeutungen besitzen und X eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umgesetzt, und daß man

gewünschtenfalls anschließend nach a), b), c), d), e), f) oder g) erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre Salze überführt, oder daß man gewnschtenfalls anschließend nach a), b), c), d), e), f) oder g) erhaltene Salze der Verbindungen der Formel I in die freien Verbindungen überführt.

Die Cyclokondensation nach Verfahrensvariante a) erfolgt auf eine dem Fachmann an sich bekannte Weise gemäß Bischler-Napieralski (z.B. so, wie in J.Chem.Soc., 1956, 4280-4282 beschrieben) in Ge-

genwart eines geeigneten Kondensationsmittels, wie beispielsweise Polyphosphorsäure, Phosphorpentachlorid, Phosphorpentoxid oder bevorzugt Phosphoroxytrichlorid, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff wie Chloroform, oder in einem cyclischen Kohlenwasserstoff wie Toluol oder Xylol, oder einem sonstigen inerten Lösungsmittel wie Acetonitril, oder ohne weiteres Lösungsmittel unter Verwendung eines Überschusses an Kondensationsmittel, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels bzw. Kondensationsmittels.

Die Hydrolyse von Verbindungen der Formel I, worin R₆₁ Halogen, insbesondere Brom oder Chlor bedeutet, nach Variante b) erfolgt ebenfalls auf eine dem Fachmann bekannte Weise (z.B. so, wie in *Helv.Chim.Acta* **1942**, 25, 1485 beschrieben), in einem geeigneten Lösungsmittel und in Gegenwart oder Abwesenheit von Wasser, durch Umsetzung mit einer oder mehreren geeigneten Basen, bei Reaktionstemperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

Geeignete Basen sind beispielsweise Metallcarbonate wie Kalium- und Natriumcarbonat und Metallhydroxide wie Kalium- und Natriumhydroxid, wobei bei Reaktionsführung unter Ausschluß von Wasser vorzugsweise eine Kombination aus Metallcarbonat und Metallhydroxid verwendet wird. Gewünschtenfalls kann die Reaktionsführung bei Verwendung eines organischen Lösungsmittels durch Zusatz eines Komplexbildungsreagenzes verbessert werden (z.B. so, wie in *Tetrahedron* **1987**, 43, 2557 beschrieben).

Die Reduktion der Nitroverbindungen analog Variante c) erfolgt zweckmäßigerweise durch katalytische Hydrierung, beispielsweise mit Raney-Nickel und molekularem Wasserstoff oder einer anderen Wasserstoffquelle wie Hydrazin, mit unedlen Metallen wie Zinn, Zink und Eisen (vorzugsweise in saurer Lösung), auf elektrolytische Weise oder mit sonstigen geeigneten Reduktionsmitteln, in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in Wasser oder einem Alkohol wie Methanol oder Ethanol und gewünschtenfalls in Gegenwart einer Säure wie beispielsweise Salzsäure.

Insbesondere bevorzugt ist die Reduktion mit Eisen und Salzsäure, z.B. so wie in den Beispielen beschrieben.

Die Hydrolyse nach Variante d) erfolgt ebenfalls auf eine dem Fachmann bekannte Weise, bevorzugt unter basischen Bedingungen, beispielsweise mit einer Base wie Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. einem Alkohol wie Methanol und in Gegenwart oder Abwesenheit von Wasser.

Die N-Acylierung nach Variante e) erfolgt in einer Weise, wie sie für die Herstellung von Amiden bekannt ist. Geeignet aktivierte 1-4C-Alkylcarbonylderivate sind beispielsweise entsprechende Säuren, Ester, Azide und insbesondere Anhydride und Halogenide (bevorzugt Chloride und Bromide).

Die Reaktion kann gewünschtenfalls in Gegenwart einer geeigneten Base, z.B. eines Alkalimetallcarbonates wie Kaliumcarbonat, eines Alkalimetallhydroxids wie Natriumhydroxid oder einer Stickstoffbase wie Pyridin, Triethylamin oder Ethyldiisopropylamin und oder unter Einsetzung eines Überschusses an Amin der Formel I erfolgen. Alternativ kann die Umsetzung auch ohne Base durchgeführt werden, wobei - je nach Art der Ausgangsverbindungen - gegebenenfalls zuerst die Säureadditionssalze in besonders reiner Form abgetrennt werden können.

Als geeignete Lösungsmittel für die Acylierung seien beispielsweise genannt Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid, Aceton, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Acetonitril, oder auch chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid. Gewünschtenfalls kann die Reaktion auch ohne zusätzliches Lösungsmittel unter Verwendung eines Überschusses an Acylierungsmittel und oder Base als Lösungsmittel erfolgen.

Die Darstellung von erfindungsgemäßen Sulfonamiden der Formel I nach Variante f) erfolgt in einer Weise wie sie für die Synthese von Sulfonamiden bekannt ist, beispielsweise analog der N-Acylierung nach Variante e). Bevorzugte Sulfonsäurederivate der Formel $X-SO_2-R_{10}$, die dabei Verwendung finden sind solche, worin X eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, insbesondere Chlor, bedeutet.

Je nachdem, ob Verbindungen der Formel I, worin $R_7 N(H)SO_2-R_{10}$ oder $N(SO_2-R_{10})_2$ bedeutet, das gewünschte Produkt sind, wird das Sulfonsäurederivat der Formel $X-SO_2-R_{10}$ im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt.

Die Umsetzung gemäß Variante g) kann ebenfalls auf eine dem Fachmann bekannte Weise erfolgen, beispielsweise analog Variante e) oder f). Die Verbindungen der Formel I, worin R_7 die Gruppe $N(H)R_{72}$ bedeutet, wobei R_{72} die Bedeutung 1-4C-Alkylcarbonyl oder SO_2-R_{10} hat, können dabei als solche oder bevorzugt in Form ihrer Salze mit Basen, z.B. in Form der Alkalisalze (insbesondere als Natriumsalz) eingesetzt werden. Zweckmäßigerweise wird das Salz unmittelbar vor der Umsetzung durch Deprotonierung mit einer geeigneten Base, beispielsweise mit einem Metallhydrid wie Natriumhydrid, in einem vorzugsweise aprotischen dipolaren Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran aus den entsprechenden freien Verbindungen der Formel I erzeugt.

Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

Salze erhält man durch Auflösen der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder einem niedermoleku-

laren aliphatischen Alkohol (Ethanol, Isopropanol), das die gewünschte Säure bzw. Base enthält, oder dem die gewünschte Säure bzw. Base anschließend zugegeben wird. Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalisierung bzw. durch Ansäuern in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in Salze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

Verbindungen der Formel II (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51 und R6 die oben angegebenen Bedeutungen haben, sind aus den entsprechenden Verbindungen der Formel III (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R1, R2, R3, R31, R4, R5 und R51 die oben angegebenen Bedeutungen haben, durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel R6-CO-X, worin R6 die oben angegebene Bedeutung hat und X eine geeignete Abgangsgruppe, vorzugsweise ein Chloratom darstellt, zugänglich. Beispielsweise wird die Acylierung bzw. Benzoylierung wie in den nachfolgenden Beispielen oder wie in J.Chem.Soc.(C), 1971, 1805-1808 beschrieben durchgeführt.

Verbindungen der Formel R6-CO-X und Verbindungen der Formel III sind entweder bekannt oder können auf bekannte Weise hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel III lassen sich z.B. aus Verbindungen der Formel IV (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R1, R2, R3, R31, R4, R5 und R51 die oben genannten Bedeutungen haben, durch Reduktion der Nitrogruppe darstellen.

Die Reduktion erfolgt auf eine dem Fachmann bekannte Weise, beispielsweise so wie in J.Org.Chem. 1962, 27, 4426 oder wie in den folgenden Beispielen beschrieben. Vorzugsweise erfolgt die Reduktion durch katalytische Hydrierung, z.B. in Gegenwart von Raney-Nickel, in einem niederen Alkohol wie Methanol oder Ethanol bei Raumtemperatur und unter Normal- oder erhöhtem Druck. Gewünschtenfalls kann dem Lösungsmittel eine katalytische Menge einer Säure, wie beispielsweise Salzsäure zugesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel IV (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R1, R2, R3, R31 und R4 die oben angegebenen Bedeutungen haben und R5 und R51 Wasserstoff bedeuten, sind entweder bekannt oder können aus entsprechenden Verbindungen der Formel IV, worin R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung bedeuten, hergestellt werden. Die Reaktion kann auf eine dem Fachmann bekannte Weise erfolgen, vorzugsweise durch Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators, wie beispielsweise Palladium auf Aktivkohle, z.B. so wie in J.Chem.Soc.(C), 1971, 1805-1808 oder wie in den folgenden Beispielen beschrieben.

Die Verbindungen der Formel IV, worin R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung bedeuten, sind entweder bekannt oder können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel V (siehe beige-fühtes Formelblatt), worin R1 und R2 die oben genannten Bedeutungen haben, mit Verbindungen der Formel VI (siehe beige-fühtes Formelblatt), worin R3, R31 und R4 die oben genannten Bedeutungen besitzen, erhalten werden.

Die Cycloaddition erfolgt dabei auf eine dem Fachmann bekannte Weise gemäß Diels-Alder, z.B. so wie in J.Amer.Chem.Soc. 1957, 79, 6559 oder in J.Org.Chem. 1952, 17, 581 oder wie in den folgenden Beispielen beschrieben.

Bei der Cycloaddition erhaltene Verbindungen der Formel IV, worin der Phenylring und die Nitrogruppe trans-ständig zueinander sind, können in einer dem Fachmann bekannten Weise in die entsprechenden cis-Verbindungen übergeführt werden z.B. so wie in J.Amer.Chem.Soc. 1957, 79, 6559 oder wie in den nachfolgenden Beispielen beschrieben.

Die Verbindungen der Formel VI und V sind entweder bekannt oder können auf bekannte Weise hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel V können beispielsweise auf eine dem Fachmann bekannte Weise aus entsprechenden Verbindungen der Formel VII, so wie z.B. in J.Chem.Soc. 1951, 2524 oder in J.Org.Chem. 1944, 9, 170 oder wie in den folgenden Beispielen beschrieben, hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel VII (siehe beige-fühtes Formelblatt), worin R1 und R2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, sind entweder bekannt oder können auf eine dem Fachmann bekannte Weise, so wie z.B. in Ber.Dtsch.Chem. Ges. 1925, 58, 203 oder wie in den folgenden Beispielen beschrieben, hergestellt werden.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung ohne sie einzuschränken. Ebenso können weitere Verbindungen der Formeln I, deren Herstellung nicht explizit beschrieben ist, in analoger oder in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise unter Anwendung üblicher Verfahrenstechniken hergestellt werden.

In den Beispielen steht Schmp. für Schmelzpunkt, d.Th. für "der Theorie", Sdp. für Siedepunkt, h für Stunde(n), RT für Raumtemperatur, SF für Summenformel, MG für Molgewicht, Ber. für Berechnet, Gef. für Gefunden. Die in den Beispielen genannten Verbindungen und ihre Salze sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung.

BeispieleEndprodukte

1. (+/-)-cis-8,9-Dimethoxy-6-(4-p-toluolsulfonamidophenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

3,5 g (+/-)-cis-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-p-toluolsulfonamidobenzamid werden in 100 ml Acetonitril und 1,0 ml Phosphoroxychlorid gelöst und 8 h bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 1,8 g (53,2 % d.Th.) der Titelverbindung mit Schmp.: 122°C (Zersetzung).

SF: C₂₈ H₃₀ N₂ O₄ S; MG: 490.63

Elementaranalyse: Ber.: C 68.54 H 6.16 N 5.71 S 6.53

Gef.: C 68.35 H 6.24 N 5.55 S 6.47

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen Ausgangsverbindungen erhält man entsprechend der Arbeitsweise nach Beispiel 1:

2. (+/-)-cis-8,9-Diethoxy-6-(4-p-toluolsulfonamidophenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Schmp.: 110-115°C, Ausbeute 42,4 % d.Th.

SF: C₃₀ H₃₄ N₂ O₄ S; MG: 518.68

Elementaranalyse: Ber.: C 68.99 H 6.64 N 5.36 S 6.14

Gef.: C 69.04 H 6.58 N 5.28 S 6.12

3. (+/-)-cis-9-Cyclopentyloxy-8-methoxy-6-(4-p-toluolsulfonamidophenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Schmp.: 175°C, Ausbeute 62,5 % d.Th.

SF: C₃₂ H₃₆ N₂ O₄ S; MG: 544.72

Elementaranalyse: Ber.: C 70.56 H 6.66 N 5.14 S 5.89

Gef.: C 70.09 H 6.72 N 5.05 S 5.88

4. (+/-)-cis-8-Cyclopentyloxy-9-methoxy-6-(4-p-toluolsulfonamidophenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Schmp.: 193-196°C, Ausbeute 38,9 % d.Th.

SF: C₃₂ H₃₆ N₂ O₄ S; MG: 544.72

Elementaranalyse: Ber.: C 70.56 H 6.66 N 5.14 S 5.89

Gef.: C 70.39 H 6.77 N 5.10 S 5.73

5. (+/-)-cis-8,9-Dimethoxy-6-(4-nitrophenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Schmp.: 182°C, Ausbeute 75,2 % d.Th.

SF: C₂₁ H₂₂ N₂ O₄; MG: 366.42

Elementaranalyse: Ber.: C 68.84 H 6.05 N 7.65

Gef.: C 68.88 H 6.10 N 7.57

6. (+/-)-cis-8,9-Dimethoxy-6-(2,6-dichlorphenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Schmp.: 174-175°C, Ausbeute 44,0 % d.Th.

SF: C₂₁ H₂₁ Cl₂ N O₂; MG: 390.31

Elementaranalyse: Ber.: C 64.62 H 5.42 Cl 18.17 N 3.59

Gef.: C 64.45 H 5.40 Cl 17.89 N 3.62

7. (+/-)-cis-8,9-Dimethoxy-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Schmp.: 160-162°C, Ausbeute 61,3 % d.Th.

SF: C₂₃ H₂₇ N O₄; MG: 381.48

Elementaranalyse: Ber.: C 72.42 H 7.13 N 3.67

Gef.: C 72.38 H 7.00 N 3.53

8. (+/-)-cis-8,9-Dimethoxy-2,3-dimethyl-6-(4-p-toluolsulfonamidophenyl)-1,4,4a,10b-tetrahydrophenanthridin

Schmp. ab 128°C (Zersetzung).

SF: C₃₀ H₃₂ N₂ O₄ S; MG: 516.66

Elementaranalyse (x 0,5 H₂O):

Ber.: C 68.55 H 6.33 N 5.33

Gef.: C 68.91 H 6.29 N 5.31

9. (+/-)-trans-8,9-Dimethoxy-6-(4-p-toluolsulfonamidophenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-phenanthridin-hydrochlorid

Schmp.: 219-222°C, Ausbeute 30,2 % d.Th.

SF: C₂₈ H₃₀ N₂ O₄ S x H Cl x H₂ O ; MG: 545.1

Elementaranalyse: Ber.: C 61.70 H 6.10 Cl 6.50 N 5.14 S 5.88

Gef.: C 61.94 H 6.00 Cl 6.79 N 5.15 S 5.83

10. (+/-)-trans-8,9-Dimethoxy-6-(4-p-toluolsulfonamidophenyl)-1,4,4a,10b-tetrahydrophenanthridin-hydrochlorid

Schmp.: 189-192°C, Ausbeute 40,6 % d.Th.

SF: C₂₈ H₂₈ N₂ O₄ S x H Cl x H₂ O ; MG: 543.09

Elementaranalyse: Ber.: C 61.93 H 5.75 Cl 6.53 N 5.16 S 5.90

Gef.: C 61.44 H 5.51 Cl 6.78 N 5.04 S 5.83

11. (+/-)-trans-8,9-Dimethoxy-2,3-dimethyl-6-(4-p-toluolsulfonamidophenyl)-1,4,4a,10b-tetrahydrophenanthridin

Schmp.: 200-203.5°C, Ausbeute 54,2 % d.Th.

SF: C₃₀ H₃₂ N₂ O₄ S; MG: 516.66

Elementaranalyse: Ber.: C 69.74 H 6.24 N 5.42 S 6.21

Gef.: C 69.67 H 6.37 N 5.37 S 6.02

12. (+/-)-trans-8,9-Dimethoxy-1,4-ethano-6-(4-p-toluolsulfonamidophenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Schmp.: >220°C (Zersetzung).

SF: C₃₀ H₃₂ N₂ O₄ S; MG: 516.66

13. (+/-)-cis-6-(4-Acetoxyphenyl)-8,9-diethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Schmp.: 99-101°C, Ausbeute 31,3 % d.Th.

SF: C₂₅ H₂₉ N O₄; MG: 407.51

Elementaranalyse: Ber.: C 73.69 H 7.17 N 3.44

Gef.: C 73.47 H 7.15 N 3.47

14. (+/-)-cis-6-(4-Benzylphenyl)-8,9-diethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Schmp.: 135-137°C, Ausbeute 65,1 % d.Th.

SF: C₃₀H₃₃N O₂; MG: 439.6

Elementaranalyse: Ber.: C 81.97 H 7.56 N 3.18

Gef.: C 81.93 H 7.54 N 3.43

15. (+/-)-cis-6-Biphenyl-8,9-diethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Schmp.: 156-158°C, Ausbeute 38,6 % d.Th.

SF: C₂₉H₃₁N O₂; MG: 425.58

Elementaranalyse: Ber.: C 81.85 H 7.34 N 3.29

Gef.: C 81.69 H 7.34 N 3.17

16. (+/-)-cis-8,9-Diethoxy-6-(4-fluorphenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Schmp.: 92-93°C, Ausbeute 20,3 % d.Th.

SF: C₂₃H₂₆FNO₂; MG: 367.47

Elementaranalyse: Ber.: C 75.18 H 7.13 N 3.81

Gef.: C 75.21 H 7.19 N 3.74

17. (+/-)-cis-8,9-Diethoxy-7-(4-trifluormethylphenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Öl, Ausbeute 27,5 % d.Th.

SF: C₂₄H₂₆F₃NO₂; MG: 417.48

Elementaranalyse: Ber.: C 69.05 H 6.28 N 3.36

Gef.: C 68.70 H 6.31 N 3.09

18. (+/-)-cis-8,9-Diethoxy-6-(4-cyanophenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Schmp.: 125-127°C, Ausbeute 59,9 % d.Th.

SF: C₂₄H₂₆N₂O₂; MG: 374.49

Elementaranalyse: Ber.: C 76.98 H 7.00 N 7.48

Gef.: C 76.92 H 7.15 N 7.37

19. (+/-)-cis-8,9-Diethoxy-6-(4-trifluormethoxyphenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Schmp.: 98-100°C, Ausbeute 23,4 % d.Th.

SF: C₂₄H₂₆F₃NO₃; MG: 433.48

Elementaranalyse: Ber.: C 66.50 H 6.05 N 3.23
Gef.: C 66.44 H 6.05 N 3.18

20. (+/-)-cis-9-Ethoxy-8-methoxy-6-(4-p-toluolsulfonamidophenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-phenanthridin

Schmp.: 95°C (Zers.), Ausbeute 51,0 % d.Th.

SF: C₂₉H₃₂N₂O₄S; MG: 504.65

Elementaranalyse: Ber.: C 69.02 H 6.39 N 5.55
Gef.: C 69.19 H 6.68 N 5.44

21. (+/-)-cis-9-Ethoxy-8-methoxy-6-(4-nitrophenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Schmp.: 122-124°C, Ausbeute 60,5 % d.Th.

SF: C₂₂H₂₄N₂O₄; MG: 380.45

Elementaranalyse: Ber.: C 69.46 H 6.36 N 7.36
Gef.: C 69.21 H 6.23 N 7.24

22. (+/-)-cis-9-Ethoxy-8-methoxy-6-(4-methansulfonylphenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-phenanthridin

Schmp.: 196-197°C, Ausbeute 67,2 % d.Th.

SF: C₂₃H₂₇NO₄; MG: 413.54

Elementaranalyse: Ber.: C 66.80 H 6.58 N 3.39
Gef.: C 66.85 H 6.62 N 3.45

23. (+/-)-cis-9-Ethoxy-8-methoxy-6-[4-(4-methoxycarbonylphenyl)sulfonamidophenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin Hydrochlorid

Schmp.: Zers. ab 210°C, Ausbeute 55,6 % d.Th.

SF: C₃₀H₃₂N₂O₆S x HCl; MG: 585.12

Elementaranalyse x 0.5 H₂O: Ber.: C 60.65 H 5.77 N 4.72 Cl 5.97 S 5.40
Gef.: C 60.51 H 5.68 N 4.73 Cl 5.89 S 5.93

24. (+/-)-cis-8,9-Diethoxy-6-(pyrid-4-yl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin-dihydrochlorid

3,2 g (+/-)-cis-N-[2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohexyl]4-isonicotinsäureamid werden in 50 ml Acetonitril und 3,0 ml Phosphoroxychlorid gelöst und 8 h bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die or-

ganische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit einer Mischung aus Toluol/Dioxan/Petroläther/Triethylamin im Verhältnis 6:2:1:0.5 chromatographiert. Die Produktfraktionen werden eingeeengt, der Rückstand in 30 ml Ethanol gelöst, mit 7 ml mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Diethylether versetzt und in 400 ml Diethylether getropft. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Diethylether nachgewaschen und getrocknet. Man erhält 1,6 g (43,4 % d.Th.) der Titelverbindung als Dihydrochlorid mit Schmp.: 223°C (Zers.).

SF: $C_{22}H_{26}N_2O_2 \times 2 HCl$; MG: 423.39

Elementaranalyse: Ber.: C 57.52 H 5.42 Cl 18.17 N 3.59

Gef.: C 57.09 H 5.40 Cl 17.89 N 3.62

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen Ausgangsverbindungen erhält man entsprechend der Arbeitsweise nach Beispiel 24:

25. (+/-)-cis-8,9-Diethoxy-6-(pyrid-3-yl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin-hydrochlorid

Schmp.: 233°C, Ausbeute 37,8% d.Th.

SF: $C_{22}H_{26}N_2O_2 \times HCl$; MG: 386.93

Elementaranalyse: Ber.: C 68.29 H 7.03 Cl 9.16 N 7.24

Gef.: C 68.43 H 7.09 Cl 9.29 N 7.30

26. (+/-)-cis-8,9-Diethoxy-6-(2-chlorpyrid-5-yl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Die Titelverbindung erhält man durch Einengen der Produktfraktionen nach Chromatographie analog der Arbeitsweise nach Beispiel 24:

Schmp.: 123-126°C, Ausbeute 75,7 % d.Th.

SF: $C_{22}H_{25}ClN_2O_2$; MG: 384.91

Elementaranalyse: Ber.: C 68.01 H 6.59 Cl 9.13 N 7.21

Gef.: C 68.04 H 6.45 Cl 9.26 N 7.16

27. (+/-)-cis-8,9-Diethoxy-6-(2-hydroxypyrid-5-yl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

850 mg (+/-)-cis-8,9-Diethoxy-6-(2-chlorpyrid-5-yl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin werden in 60 ml Toluol suspendiert, mit 1,0 g Kaliumcarbonat, 2,0 g Kaliumhydroxid und 0,26 mg Tris [2-(2-methoxyethoxy)ethyl]amin versetzt und über Nacht unter Rückfluß gekocht. Die Suspension wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit 0,1 M Salzsäure neutralisiert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natri-

umsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der dabei ausfallende Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Schmp.: 211-213°C, Ausbeute 12,3 % d.Th.

SF: C₂₂ H₂₆ N₂ O₃; MG: 366.46

Elementaranalyse: Ber.: C 72.11 H 7.15 N 7.64

Gef.: C 72.55 H 7.10 N 7.58

28. (+/-)-cis-8,9-Dimethoxy-6-(4-aminophenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

8,5 g (+/-)-cis-8,9-Dimethoxy-6-(4-nitrophenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin werden in 200 ml Methanol gelöst, mit 5 ml konzentrierter Salzsäure, 20 ml Wasser und 800 mg Eisenpulver versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert, das Filtrat eingeeengt, der Rückstand mit Natriumhydrogencarbonatlösung/Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit einem Gemisch aus Toluol/Dioxan/Triethylamin im Verhältnis 40:20:2 chromatographiert. Nach Einengen der entsprechenden Eluatfraktionen erhält man 5,5 g (70,5 % d.Th.) der Titelverbindung mit Schmp. 159,5-161°C.

SF: C₂₁ H₂₄ N₂ O₂; MG: 336.44

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen Ausgangsverbindungen erhält man entsprechend der Arbeitsweise nach Beispiel 28:

29. (+/-)-cis-9-Ethoxy-8-methoxy-6-(4-aminophenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Schmp.: 183-186°C, Ausbeute 30,8 % d.Th.

SF: C₂₂H₂₆N₂O₂; MG: 350.47

Elementaranalyse: Ber.: C 75.40 H 7.48 N 7.99

Gef.: C 75.72 H 7.53 N 7.70

30. (+/-)-cis-8,9-Dimethoxy-6-[4-bis(p-nitrophenylsulfonyl)aminophenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Zu einer Lösung von 2,0 g (+/-)-cis-8,9-Dimethoxy-6-(4-aminophenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin in 50 ml Methylenchlorid und 1,0 ml Triethylamin werden 1,45 g 4-Nitrobenzolsulfonsäurechlorid in 20 ml Methylenchlorid getropft. Die Lösung wird über Nacht bei RT gerührt, mit Wasser extrahiert, die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit einem Gemisch aus Petroläther/Essigsäureethylester im Verhältnis 3:2 chromatographiert. Nach Einengen der entsprechenden Eluatfraktionen erhält man die Titelverbindung mit Schmp. 234.5°C.

SF: C₃₃ H₃₀ N₄ O₁₀ S₂; MG: 706.76

Elementaranalyse: Ber.: C 56.08 H 4.28 N 7.93 S 9.07

Gef.: C 55.93 H 4.29 N 7.73 S 8.86

31. (+/-)-cis-8,9-Dimethoxy-6-(4-acetamidophenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

1,0 g (+/-)-cis-8,9-Dimethoxy-6-(4-aminophenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin werden in 10 ml Essigsäureanhydrid suspendiert und 1 h bei RT gerührt. Die Lösung wird mit Diethylether versetzt, der Niederschlag wird abgesaugt und mit Natriumhydrogencarbonatlösung/Essigsäureethylester extrahiert. Nach Trocknen und Einengen der organischen Phase wird der Rückstand aus Essigsäureethylester/Methanol umkristallisiert. Man erhält 0,63 g (56,0 % d.Th.) der Titelverbindung mit Schmp. 218°C.

SF: C₂₃ H₂₆ N₂ O₃; MG: 378.48

Elementaranalyse: Ber.: C 72.99 H 6.92 N 7.40

Gef.: C 72.93 H 6.91 N 7.33

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen Ausgangsverbindungen erhält man entsprechend der Arbeitsweise nach Beispiel 31:

32. (+/-)-cis-9-Ethoxy-8-methoxy-6-(4-acetamidophenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

erstarrendes Öl, Ausbeute 69,7 % d.Th.

SF: C₂₄H₂₈N₂O₃; MG 392.50

Elementaranalyse: Ber.: C 73.44 H 7.19 N 7.14

Gef.: C 73.01 H 7.38 N 6.68

33. (+/-)-cis-8,9-Dimethoxy-6-[4-bis(p-toluolsulfonyl)aminophenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Zu einer Suspension von 200 mg 80 %igem Natriumhydrid in 20 ml Dimethylformamid werden 2,0 g (+/-)-cis-8,9-Dimethoxy-6-(4-p-toluolsulfonamidophenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin in 5 ml Dimethylformamid und anschließend 1,0 g p-Toluolsulfonsäurechlorid in 5 ml Dimethylformamid getropft. Nach 2 h Rühren bei RT wird auf Eiswasser gegeben und mit Essigsäureethylester/Diethylether im Verhältnis 1:1 extrahiert. Nach Trocknen und Einengen der organischen Phase wird der Rückstand über Kieselgel mit einer Mischung aus Essigsäureethylester/Petroläther im Verhältnis 4:1 chromatographiert. Nach Einengen der entsprechenden Eluatfraktionen erhält man die Titelverbindung mit Schmp. 120-130°C.

SF: C₃₅ H₃₆ N₂ O₆ S₂; MG: 644.81

Elementaranalyse: Ber.: C 64.30 H 5.70 N 4.28 S 9.81

Gef.: C 64.19 H 5.71 N 4.22 S 9.74

34. (+/-)-cis-8,9-Dimethoxy-6-[(N-acetyl-4-p-toluolsulfonamido)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

Zu einer Suspension von 100 mg 80 %igem Natriumhydrid in 10 ml Dimethylformamid werden 1,5 g (+/-)-cis-8,9-Dimethoxy-6-(4-p-toluolsulfonamidophenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin in 5 ml Dimethylformamid und anschließend 0,5 ml Acetylchlorid in 5 ml Dimethylformamid getropft. Man läßt über Nacht bei RT rühren, gibt auf Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mit Essigsäureethylester. Nach Trocknen und Einengen der organischen Phase wird der Rückstand über Kieselgel mit einer Mischung aus Toluol/Dioxan im Verhältnis 2:1 chromatographiert. Nach Einengen der entsprechenden Eluatfraktionen erhält man die Titelverbindung mit Schmp. 212-216°C.

SF: C₃₀ H₃₂ N₂ O₅ S; MG: 532.66

Elementaranalyse: Ber.: C 67.65 H 6.06 N 5.26 S 6.02

Gef.: C 67.71 H 6.03 N 5.21 S 5.83

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen Ausgangsverbindungen erhält man entsprechend der Arbeitsweise nach Beispiel 34:

35. (+/-)-cis-8,9-Diethoxy-6-[(N-acetyl-4-p-toluolsulfonamido)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

erstarrtes Öl, Ausbeute 41,6 % d.Th.

SF: C₃₂ H₃₆ N₂ O₅ S; MG: 560.72

Elementaranalyse: Ber.: C 68.55 H 6.74 N 5.00 S 5.72

Gef.: C 68.71 H 6.49 N 4.81 S 5.52

36. (+/-)-cis-9-Ethoxy-8-methoxy-6-[(N-methyl-4-p-toluolsulfonamido)phenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

60 mg 80 %iges Natriumhydrid werden unter Stickstoff in 10 ml Dimethylformamid suspendiert, mit 500 mg (+/-)-cis-9-Ethoxy-8-methoxy-6-(4-p-toluolsulfonamidophenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin gelöst in 5 ml Dimethylformamid und 70 µl Methyljodid gelöst in 5 ml Dimethylformamid versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach Hydrolyse mit Wasser wird mit Diethylether extrahiert und anschließend die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand

wird über Kieselgel mit einem Gemisch aus Petroläther/Essigsäureethylester/Methanol im Verhältnis 6/3/1 chromatographiert. Nach Einengen der entsprechenden Eluatfraktionen erhält man 150 mg (28,9 % d.Th.) der Titelverbindung als erstarrendes Öl.

SF: $C_{30}H_{34}N_2O_4S$; MG: 518.68

Elementaranalyse x 0.5 H_2O :

Ber.: C 68.29 H 6.69 N 5.31 S 6.08

Gef.: C 68.84 H 6.69 N 5.32 S 6.07

37. (+/-)-cis-8,9-Diethoxy-6-(4-hydroxyphenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin

2,68 g (+/-)-cis-6-(4-Acetoxyphenyl)-8,9-diethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin werden in 15 ml Methanol gelöst, mit 1,1 g Kaliumhydroxid versetzt und 2 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in Wasser aufgenommen, neutral gestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 1,23 g (51,2 % d.Th.) der Titelverbindung mit Schmp. 232-234°C.

SF: $C_{23}H_{27}NO_3$; MG: 365.48

Elementaranalyse (x 0.6 H_2O):

Ber.: C 73.42 H 7.55 N 3.72

Gef.: C 73.51 H 7.39 N 3.79

Ausgangsverbindungen**A1. (+/-)-cis-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-p-toluolsulfonamidobenzamid**

6,4 g (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol werden in 150 ml Methylenchlorid und 9 ml Triethylamin gelöst. Man tropft bei RT innerhalb von 3 h eine Lösung von 11,2 g 4-p-Toluolsulfonamidobenzoesäurechlorid in 200 ml Methylenchlorid zu, extrahiert nach 1 h Rühren mit je 100 ml Wasser, 2N Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals Wasser. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, eingengt und aus Essigsäureethylester kristallisiert. Man erhält 3,9 g (28,2 % d.Th.) der Titelverbindung mit Schmp. 174-176°C.

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen Ausgangsverbindungen erhält man entsprechend der Arbeitsweise nach Beispiel A1:

A2. (+/-)-cis-N-[2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-p-toluolsulfonamidobenzamid

erstarrendes Öl; Ausbeute 70,6 % d.Th.

A3. (+/-)-cis-N-[2-(3-Cyclopentylloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexyl]-4-p-toluolsulfonamidobenzamid

Öl; Ausbeute 71,6 % d.Th.

A4. (+/-)-cis-N-[2-(4-Cyclopentylloxy-3-methoxyphenyl)cyclohexyl]-4-p-toluolsulfonamidobenzamid

Schmp.: 90°C, Ausbeute 55,6 % d.Th.

A5. (+/-)-cis-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-nitrobenzamid

Schmp.: 122°C, Ausbeute 98,0 % d.Th.

A6. (+/-)-cis-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohexyl]-2,6-dichlorbenzamid

Schmp.: 181-184.5°C, Ausbeute quantitativ

A7. (+/-)-cis-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohexyl]-3,4-dimethoxybenzamid

Öl, Ausbeute quantitativ

A8. (+/-)-cis-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,5-dimethylcyclohex-4-enyl]-4-p-toluolsulfonamido-benzamid

Schmp.: 129-141°C, Ausbeute 31,5 % d.Th.

A9. (+/-)-trans-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-p-toluolsulfonamidobenzamid

Schmp.: 214-220°C, Ausbeute 34,5 % d.Th.

A10. (+/-)-trans-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohex-4-enyl]-4-p-toluolsulfonamidobenzamid

Schmp.: 119-126°C, Ausbeute 93,5 % d.Th.

A11. (+/-)-trans-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,5-dimethylcyclohex-4-enyl]-4-p-toluolsulfonamidobenzamid

Schmp.: 139°C (Zersetzung), Ausbeute 64,9 % d.Th.

A12. (+/-)-trans-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl]-4-ptoluolsulfonamidobenzamid

Öl, Ausbeute 52,5 % d.Th.

A13. (+/-)-cis-N-[2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-acetoxybenzamid

Schmp.: 81-84°C, Ausbeute 75,8 % d.Th.

A14. (+/-)-cis-N-[2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-benzylbenzamid

Schmp.: 146-150°C, Ausbeute 72,7 % d.Th.

A15. (+/-)-cis-N-[2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-phenylbenzamid

Schmp.: 151-154°C, Ausbeute 48,0 % d.Th.

A16. (+/-)-cis-N-[2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-fluorbenzamid

Schmp.: 149-150°C, Ausbeute 63,0 % d.Th.

A17. (+/-)-cis-N-[2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-trifluormethylbenzamid

Schmp.: 155-156°C, Ausbeute 85,7 % d.Th.

A18. (+/-)-cis-N-[2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-cyanobenzamid

Schmp.: 165-167°C, Ausbeute 75,3 % d.Th.

A19. (+/-)-cis-N-[2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-trifluormethoxybenzamid

Schmp.: 111-113,5°C, Ausbeute 38,9 % d.Th.

A20. (+/-)-cis-N-[2-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)cyclohexyl]-4-p-toluolsulfonamidobenzamid

Schmp.: 143-150°C, Ausbeute 60,7 % d.Th.

A21. (+/-)-cis-N-[2-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)cyclohexyl]-4-nitrobenzamid

Schmp.: 120-140°C, Ausbeute 89,0 % d.Th.

A22. (+/-)-cis-N-[2-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)cyclohexyl]-4-methansulfonylbenzamid

Schmp.: 180-181°C, Ausbeute 75,3 % d.Th.

A23. (+/-)-cis-N-[2-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)cyclohexyl]-4-(4-methoxycarbonylphenyl)sulfonamidobenzamid

Schmp.: 176-182°C, Ausbeute 42,4 % d.Th.

A24. (+/-)-cis-N-[2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-isonicotinsäureamid

2,5 g (+/-)-cis-1,2-Diethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol werden in 30 ml Methylenchlorid und 5 ml Triethylamin gelöst. Man tropft bei RT innerhalb von 3 h eine Suspension von 2,0 g Isonicotinsäurechlorid in 30 ml Methylenchlorid zu, extrahiert nach 1 h Rühren mit je 50 ml Wasser, 2N Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals Wasser. Die organische Phase wird mit Natrium-

sulfat getrocknet, eingengt und der Rückstand über Kieselgel mit einer Mischung aus Toluol/Dioxan-/Petroläther/Triethylamin im Verhältnis 6:2:1:0.5 chromatographiert. Nach Einengen der entsprechenden Eluate erhält man 3,44 g (98,3 % d.Th.) der Titelverbindung als erstarrendes Öl.

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen Ausgangsverbindungen erhält man entsprechend der Arbeitsweise nach Beispiel A24:

A25. (+/-)-cis-N-[2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohexyl]-4-nicotinsäureamid

erstarrendes Öl; Ausbeute quantitativ

A26. (+/-)-cis-N-[2-(3,4-Diethoxyphenyl)cyclohexyl]-6-chlornicotinsäureamid

Öl; Ausbeute 59,0 % d.Th.

B1. (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol

8,5 g (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohexyl)benzol werden in 400 ml Methanol gelöst und bei RT innerhalb von 8 h portionsweise mit 7 ml Hydrazinhydrat und 2,5 g Raney-Nickel versetzt. Nach Rühren über Nacht bei RT wird das Reaktionsgemisch filtriert, das Filtrat eingengt und der Rückstand über Kieselgel mit einer Mischung aus Toluol/Essigsäureethylester/Triethylamin = (4:2:0.5) chromatographiert.

Öl; Ausbeute 74,4 % d.Th.

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen Ausgangsverbindungen erhält man entsprechend der Arbeitsweise nach Beispiel B1:

B2. (+/-)-cis-1,2-Diethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol

Öl; Ausbeute 42,8 % d.Th.

B3. (+/-)-cis-2-Cyclopentyloxy-1-methoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol

Öl; Ausbeute 68,2 % d.Th.

B4. (+/-)-cis-1-Cyclopentyloxy-2-methoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol

Öl, Ausbeute 69,0 % d.Th.

B5. (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-amino-4,5-dimethylcyclohex-4-enyl)benzol

Öl, Ausbeute 87,3 % d.Th.

B6. (+/-)-trans-1,2-Dimethoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol

Öl, Ausbeute 65,9 % d.Th.

B7. (+/-)-trans-1,2-Dimethoxy-4-(2-aminocyclohex-4-enyl)benzol

Öl, Ausbeute 28,9 % d.Th.

B8. (+/-)-trans-1,2-Dimethoxy-4-(2-amino-4,5-dimethylcyclohex-4-enyl)benzol

erstarrtes Öl, Ausbeute 94 % d.Th.

B9. (+/-)-trans-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-bicyclo[2.2.2]oct-2-ylamin

Öl, Ausbeute 70,7 % d.Th.

B10. (+/-)-cis-2-Ethoxy-1-methoxy-4-(2-aminocyclohexyl)benzol

40,0 g (+/-)-cis-2-Ethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol werden in 1000 ml Ethanol und 500 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 10 g Raney Nickel versetzt und bei 100 bar Wasserstoffdruck 4 Tage im Autoklaven bei RT hydriert. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 35,9 g (99,8 % d.Th.) der Titelverbindung als erstarrendes Öl.

C1. (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohexyl)benzol

8,4 g (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol werden in 450 ml Methanol gelöst, mit 2 ml konz. Salzsäure versetzt und nach Zugabe von 500 mg Pd/C 10 %ig hydriert. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingeeengt. Schmp.: 84-86,5°C; Ausbeute quantitativ.

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen Ausgangsverbindungen erhält man entsprechend der Arbeitsweise nach Beispiel C1:

C2. (+/-)-cis-1,2-Diethoxy-4-(2-nitrocyclohexyl)benzol

Öl; Ausbeute 96,5 % d.Th.

C3. (+/-)-cis-2-Cyclopentyloxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohexyl)benzol

Schmp.: 107,5°C, Ausbeute 53,5 % d.Th.

C4. (+/-)-cis-1-Cyclopentyloxy-2-methoxy-4-(2-nitrocyclohexyl)benzol

Schmp.: 92-94,5°C, Ausbeute 74,8 % d.Th.

C5. (+/-)-trans-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohexyl)benzol

Öl, Ausbeute 47,0 % d.Th.

C6. (+/-)-trans-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-nitrobicyclo[2.2.2]octan

Öl, Ausbeute 76,0 % d.Th.

D1. (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

10,0 g (+/-)-trans-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol und 20,0 g Kaliumhydroxid werden in 150 ml Ethanol und 35 ml Dimethylformamid gelöst. Anschließend wird eine Lösung von 17,5 ml konz. Schwefelsäure in 60 ml Ethanol so zugetropft, daß die Innentemperatur 4°C nicht übersteigt. Nach 1 h Rühren wird auf 1 l Eiswasser gegeben, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert. Schmp.: 82,5-84°C; Ausbeute 86 % d.Th.

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen Ausgangsverbindungen erhält man entsprechend der Arbeitsweise nach Beispiel D1:

D2. (+/-)-cis-1,2-Diethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

Öl; Ausbeute 96,5 % d.Th.

D3. (+/-)-cis-2-Cyclopentyloxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

Schmp.: 78-81°C, Ausbeute 89,2 % d.Th.

D4. (+/-)-cis-1-Cyclopentyloxy-2-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

Schmp.: 81,5-85°C, Ausbeute quantitativ

D5. (+/-)-cis-2-Ethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

Schmp.: 66-67°C, Ausbeute 97,2 % d.Th.

D6. (+/-)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(4,5-dimethyl-2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

Schmp.: 97,5°C, Ausbeute 91,8 % d.Th.

E1. (+/-)-trans-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

50,0 g 3,4-Dimethoxy- ω -nitrostyrol und 1,0 g (9,1 mmol) Hydrochinon werden in 200 ml abs. Toluol suspendiert und bei -70°C mit 55,0 g (1,02 mol) flüssigem 1,3-Butadien versetzt. Die Mischung wird im Autoklaven 6 Tage bei 160°C gerührt und dann abgekühlt. Ein Teil des Lösungsmittels wird im Vakuum abdestilliert, der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und in Ethanol umkristallisiert. Schmp.: 113,5-115,5°C; Ausbeute 76,3 % d.Th.

Ausgehend von den nachfolgend beschriebenen Ausgangsverbindungen erhält man entsprechend der Arbeitsweise nach Beispiel E1:

E2. (+/-)-trans-1,2-Diethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

Schmp.: 80-81,5°C; Ausbeute 59,8 % d.Th.

E3. (+/-)-trans-2-Cyclopentyloxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

Schmp.: 135-136°C; Ausbeute 77,7 % d.Th.

E4. (+/-)-trans-1-Cyclopentyloxy-2-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

Schmp.: 109°C; Ausbeute 71,1 % d.Th.

E5. (+/-)-trans-2-Ethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

Schmp.: 129-130°C, Ausbeute 75,7 % d.Th.

E6. (+/-)-trans-1,2-Dimethoxy-4-(4,5-dimethyl-2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

Schmp.: 131,5°C; Ausbeute 79,3 % d.Th.

E7. (+/-)-trans-5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-nitrobicyclo[2.2.2]oct-2-ene

Öl, Ausbeute quantitativ

F1. 3,4-Dimethoxy- ω -nitrostyrol

207,0 g 3,4-Dimethoxybenzaldehyd, 100,0 g Ammoniumacetat und 125 ml Nitromethan werden in 1,0 l Eisessig 3-4 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen im Eisbad wird der Niederschlag abgesaugt, mit Eisessig und Petroläther nachgespült und getrocknet. Schmp.: 140-141°C. Ausbeute: 179,0 g (68,5 % d.Th.)

Ausgehend von entsprechenden Ausgangsverbindungen der Formel VII erhält man analog der Arbeitsweise nach Beispiel F1:

F2. 3,4-Diethoxy- ω -nitrostyrol

Schmp.: 136-136,5°C; Ausbeute: 76,2 % d.Th.

F3. 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy- ω -nitrostyrol

Schmp.: 137-138°C; Ausbeute: 86,6 % d.Th.

F4. 4-Cyclopentyloxy-3-methoxy- ω -nitrostyrol

Schmp.: 90-91°C; Ausbeute: 44,0 % d.Th.

F5. 3-Ethoxy-4-methoxy- ω -nitrostyrol

Schmp.: 132-133°C, Ausbeute 70,3 % d.Th.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Als selektive Zyklisch-Nukleotid Phosphodiesterase (PDE) Inhibitoren (und zwar des Typs IV) eignen sie sich einerseits als Bronchialtherapeutika (zur Behandlung von Atemwegsobstruktionen aufgrund ihrer dilatierenden aber auch aufgrund ihrer atemfrequenz- bzw. atemantriebssteigernden Wirkung) und zur Behebung von erektiler Dysfunktion aufgrund der gefäßdilatierenden Wirkung, andererseits jedoch vor allem zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere entzündlicher Natur, z.B. der Atemwege (Asthma-Prophylaxe), der Haut, des Darms, der Augen, des zentralen Nervensystems und der Gelenke, die vermittelt werden durch Mediatoren, wie Histamin, PAF (Plättchen-aktivierender Faktor), Arachidonsäure-Abkömmlinge wie Leukotriene und Prostaglandine, Zytokine, Interleukine, Chemokine, alpha-, beta- und gamma-Interferon, Tumornekrosisfaktor (TNF) oder Sauerstoff-Radikale und Proteasen. Hierbei zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine geringe Toxizität, eine gute enterale Resorption (hohe Bioverfügbarkeit), eine große therapeutische Breite und das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen aus.

Aufgrund ihrer PDE-hemmenden Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Human- und Veterinärmedizin als Therapeutika eingesetzt werden, wobei sie beispielsweise zur Behandlung und Prophylaxe folgender Krankheiten verwendet werden können: Akute und chronische (insbesondere entzündliche und allergeninduzierte) Atemwegserkrankungen verschiedener Genese (Bronchitis, allergische Bronchitis, Asthma bronchiale); Dermatosen (vor allem proliferativer, entzündlicher und allergischer Art) wie beispielsweise Psoriasis (vulgaris), toxisches und allergisches Kontaktekzem, atopisches Ekzem, seborrhoisches Ekzem, Lichen simplex, Sonnenbrand, Pruritus im Genitoanalbereich, Alopecia areata, hypertrophe Narben, diskoider Lupus erythematoses, follikuläre und flächenhafte Pyodermien, endogene und exogene Akne, Akne rosacea sowie andere proliferative, entzündliche und allergische Hauterkrankungen; Erkrankungen, die auf einer überhöhten Freisetzung von TNF und Leukotrienen beruhen, so z.B. Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis (Rheumatoide Arthritis, Rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis und andere arthritische Zustände), Erkrankungen des Immunsystems (AIDS, Multiple Sklerose), Erscheinungsformen des Schocks [septischer Schock, Endotoxinschock, gram-negative Sepsis, Toxisches Schock-Syndrom und das ARDS (adult respiratory distress syndrome)] sowie generalisierte Entzündungen im Magen-Darm Bereich (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa); Erkrankungen, die auf allergischen und/oder chronischen, immunologischen Fehlreaktionen im Bereich der oberen Atemwege (Rachenraum, Nase) und der angrenzenden Regionen (Nasennebenhöhlen, Augen) beruhen, wie beispielsweise allergische Rhinitis/Sinusitis, chronische Rhinitis/Sinusitis, allergische Conjunctivitis sowie Nasenpolypen; aber auch Erkrankungen des Herzens, die durch PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise

Herzinsuffizienz, oder Erkrankungen, die aufgrund der gewebsrelaxierenden Wirkung der PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise erektile Dysfunktion oder Koliken der Nieren und der Harnleiter im Zusammenhang mit Nierensteinen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von Säugetieren einschließlich Menschen, die an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Säugetier eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen verabreicht.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten.

Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, Gegenstand der Erfindung.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiemittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.

Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes werden die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt auch inhalativ appliziert. Hierzu werden diese entweder direkt als Pulver (vorzugsweise in mikronisierter Form) oder durch Vernebeln von Lösungen oder Suspensionen, die sie enthalten, verabreicht. Bezüglich der Zubereitungen und Darreichungsformen wird beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent 163 965 verwiesen.

Für die Behandlung von Dermatosen erfolgt die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere in Form solcher Arzneimittel, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die Herstellung der Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) vorzugs-

weise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete Arzneiformulierungen seien beispielsweise Puder, Emulsionen, Suspensionen, Sprays, Öle, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Gele oder Lösungen genannt.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Die Dosierung der Wirkstoffe erfolgt in der für PDE-Hemmstoffe üblichen Größenordnung. So enthalten topische Applikationsformen (wie z.B. Salben) für die Behandlung von Dermatosen die Wirkstoffe in einer Konzentration von beispielsweise 0,1-99 %. Die Dosis für die inhalative Applikation beträgt üblicherweise zwischen 0,01 und 1 mg pro Sprühstoß. Die übliche Dosis bei systemischer Therapie p.o. oder i.v. liegt zwischen 0,1 und 200 mg pro Applikation.

Biologische Untersuchungen

Bei der Untersuchung der PDE IV-Hemmung auf zellulärer Ebene kommt der Aktivierung von Entzündungszellen besondere Bedeutung zu. Als Beispiel sei die FMLP (N-formyl-methionyl-leucylphenylalanin)-induzierte Superoxid-Produktion von neutrophilen Granulozyten genannt, die als Lumino-verstärkte Chemolumineszenz gemessen werden kann. [Mc Phail LC, Strum SL, Leone PA und Sozzani S, The neutrophil respiratory burst mechanism. In "Immunology Series" 1992, 57, 47-76; ed. Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kong)].

Substanzen, welche die Chemolumineszenz sowie die Zytokinsekretion und die Sekretion entzündungssteigernder Mediatoren an Entzündungszellen, insbesondere die neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, die T-Lymphozyten, die Monozyten und die Macrophagen hemmen, sind solche, welche die PDE IV hemmen. Dieses Isoenzym der Phosphodiesterase-Familien ist besonders in Granulozyten vertreten. Dessen Hemmung führt zur Erhöhung der intrazellulären zyklischen AMP-Konzentration und damit zur Hemmung der zellulären Aktivierung. Die PDE IV-Hemmung durch die erfindungsgemäßen Substanzen ist damit ein zentraler Indikator für die Unterdrückung von entzündlichen Prozessen. (Giembycz MA, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma?. *Biochem Pharmacol* 1992, 43, 2041-2051; Torphy TJ et al., Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. *Thorax* 1991, 46, 512-523; Schudt C et al., Zardaverine: a cyclic AMP PDE III/IV inhibitor. In "New Drugs for Asthma Therapy", 379-402, Birkhäuser Verlag Basel 1991; Schudt C et al., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca_i . *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1991, 344, 682-690; Nielson CP et al., Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leukocyte respiratory burst. *J Allergy Clin Immunol* 1990, 86, 801-808; Schade et al., The specific type III and IV phosphodiesterase inhibitor zardaverine suppress formation of tumor necrosis factor by macrophages. *European Journal of Pharmacology* 1993, 230, 9-14).

1. Hemmung der PDE IV-Aktivität

Methodik

Der Aktivitätstest wurde nach der Methode von Bauer und Schwabe durchgeführt, die auf Mikrotiterplatten adaptiert wurde (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1980, 311, 193-198). Hierbei erfolgt im ersten Schritt die PDE-Reaktion. In einem zweiten Schritt wird das entstandene 5'-Nukleotid durch eine 5'-Nukleotidase des Schlangengiftes von *Crotalus Atrox* zum ungeladenen Nukleosid gespalten. Im dritten Schritt wird das Nukleosid auf Ionenaustauschsäulen vom verbliebenen geladenen Substrat getrennt. Die Säulen werden mit 2 ml 30 mM Ammoniumformiat (pH 6,0) direkt in Minivials eluiert, in die noch 2 ml Szintillatorflüssigkeit zur Zählung gegeben wird.

Die für die erfindungsgemäßen Verbindungen ermittelten Hemmwerte ergeben sich aus der folgenden Tabelle A, in der die Nummern der Verbindungen den Nummern der Beispiele entsprechen.

Tabelle A

Hemmung der PDE IV-Aktivität

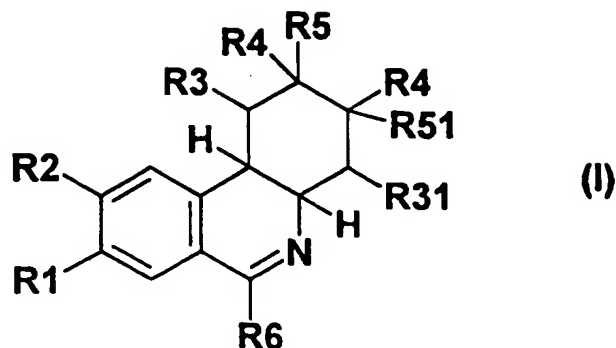
| Verbindung | -log IC ₅₀ |
|------------|-----------------------|
| 1 | 7.73 |
| 2 | 8.39 |
| 3 | 7.76 |
| 4 | 6.12 |
| 5 | 7.22 |
| 6 | 6.77 |
| 7 | 6.44 |
| 8 | 6.91 |
| 9 | 6.17 |
| 10 | 6.10 |
| 12 | 5.77 |
| 13 | 8.43 |
| 14 | 8.08 |
| 15 | 7.98 |
| 16 | 7.93 |
| 17 | 8.00 |
| 18 | 8.24 |

Fortsetzung Tabelle A

| Verbindung | -log IC ₅₀ |
|------------|-----------------------|
| 19 | 7.97 |
| 20 | 9.05 |
| 21 | 8.46 |
| 22 | 8.66 |
| 23 | 8.70 |
| 24 | 8.08 |
| 25 | 7.96 |
| 26 | 8.41 |
| 27 | 6.66 |
| 29 | 7.69 |
| 30 | 7.36 |
| 31 | 7.30 |
| 32 | 8.38 |
| 33 | 7.27 |
| 34 | 7.42 |
| 35 | 7.81 |
| 36 | 9.09 |
| 37 | 8.04 |

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



worin

R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

oder worin

R1 und R2 gemeinsam eine 1-2C-Alkylendioxygruppe bedeuten,

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R31 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-4C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch R61 substituierten Pyridylrest darstellt oder einen durch R7 und R8 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R61 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R7 Hydroxy, Halogen, Cyano, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Trifluormethyl, Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl, Nitro, Amino, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, SO₂-R70 oder N(R71)R72 bedeutet, wobei

R70 1-4C-Alkyl,

R71 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, SO₂-R9 oder SO₂-R10 und

R72 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl oder SO₂-R10 bedeutet,
R8 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkyl bedeutet
und wobei
R9 und R10 unabhängig voneinander 1-4C-Alkyl, Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl oder durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten substituiertes Phenyl bedeuten, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe Nitro, 1-4C-Alkyl, Halogen, 1-4C-Alkylcarbonyl-amino, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Cyano, Phenyl, Naphthyl, Trifluormethyl oder 1-4C-Alkoxycarbonyl,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

oder worin

R1 und R2 gemeinsam eine 1-2C-Alkylendioxygruppe bedeuten,

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R31 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-4C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch R61 substituierten Pyridylrest darstellt, wobei

R61 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkyl, Carboxyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

oder worin

R1 und R2 gemeinsam eine 1-2C-Alkylendioxygruppe bedeuten,

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R31 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-4C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch R7 und R8 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R7 Hydroxy, Halogen, Cyano, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Trifluormethyl, Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl, Nitro, Amino oder N(R71)R72 bedeutet, wobei

R71 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, SO₂-R9 oder SO₂-R10 und

R72 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl oder SO₂-R10 bedeutet,

R8 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkyl bedeutet

und wobei

R9 und R10 unabhängig voneinander 1-4C-Alkyl, Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl oder durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten substituiertes Phenyl bedeuten, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe Nitro, 1-4C-Alkyl, Halogen, 1-4C-Alkylcarbonyl-amino, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Cyano, Phenyl, Naphthyl oder Trifluormethyl,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

oder worin

R1 und R2 gemeinsam eine 1-2C-Alkylendioxygruppe bedeuten,

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R31 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-4C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch R7 und R8 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

- R7 Hydroxy, Halogen, Cyano, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Trifluormethyl, Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl, Nitro, Amino, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, SO₂-R70 oder N(R71)R72 bedeutet, wobei
- R70 1-4C-Alkyl,
- R71 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, SO₂-R9 oder SO₂-R10 und
- R72 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkylcarbonyl oder SO₂-R10 bedeutet,
- R8 Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkoxy oder 1-4C-Alkyl bedeutet und wobei
- R9 und R10 unabhängig voneinander 1-4C-Alkyl, Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl oder durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten substituiertes Phenyl bedeuten, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe Nitro, 1-4C-Alkyl, Halogen, 1-4C-Alkylcarbonyl-amino, 1-4C-Alkoxy, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Cyano, Phenyl, Naphthyl, Trifluormethyl oder 1-4C-Alkoxycarbonyl, sowie die Salze dieser Verbindungen.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 1-4C-Alkoxy oder 3-7C-Cycloalkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkoxy oder 3-7C-Cycloalkoxy bedeutet,

R3 Wasserstoff bedeutet,

R31 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R3 und R31 gemeinsam eine 1-2C-Alkylengruppe bedeuten,

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R51 Wasserstoff bedeutet,

oder worin

R5 und R51 gemeinsam eine zusätzliche Bindung darstellen,

R6 einen durch R7 und R8 substituierten Phenylrest darstellt, wobei

R7 Hydroxy, Halogen, Cyano, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Trifluormethyl, Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl, Nitro, Amino, ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, SO₂-R70 oder N(R71)R72 bedeutet, wobei

R70 1-4C-Alkyl,

R71 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder SO₂-R10 und

R72 1-4C-Alkylcarbonyl oder SO₂-R10 bedeutet,

R8 Wasserstoff, Halogen oder 1-4C-Alkoxy bedeutet

und wobei

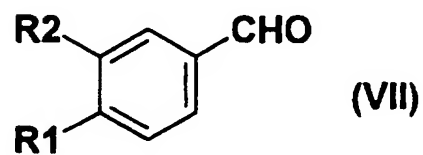
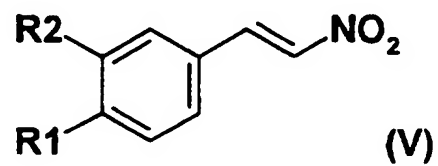
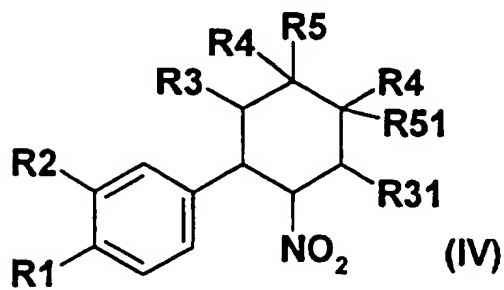
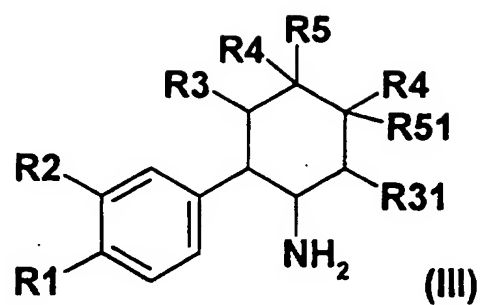
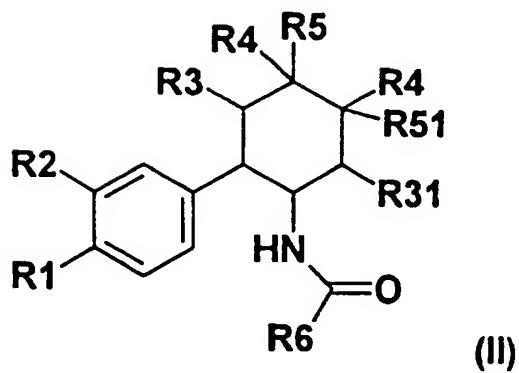
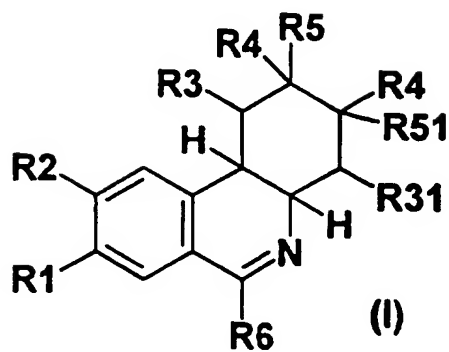
R10 durch einen Substituenten substituiertes Phenyl bedeutet, wobei der Substituent ausgewählt ist aus der Gruppe Nitro, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxycarbonyl,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 zusammen mit pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Atemwegserkrankungen.

1 / 1

FORMELBLATT



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/01487

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D401/04 A61K31/435 C07D491/04 C07D221/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A | CHEMISCHE BERICHTE, vol. 103, no. 6, 1970, WEINHEIM DE, pages 1674-1691, XP002009975 ERNST SEEGER ET AL: "Synthese 3.3-dialkylsubstituierter 3.4-Dihydro- und 1.2.3.4-Tetrahydro-isochinoline" Seite 1676,1679,1691 --- | 1,2 |
| A | EP 0 045 171 A (PFIZER INC.,) 3 February 1982 see page 5 - page 10, line 5 see page 32, line 28 - page 39 --- | 1,6,7 |
| A | FR 2 144 609 A (RHONE POULENC SA) 16 February 1973 --- -/-- | 1,6,7 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 June 1997

Date of mailing of the international search report

18.06.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Henry, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/01487

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A | JOURNAL OF LIQUID CHROMATOGRAPHY, vol. 13, no. 3, 1 January 1990, pages 543-555, XP000196246 MORIYASU M ET AL: "A semicontinuous assay of inhibition of cyclic-amp phosphodiesterase by benzo[c]phenanthridine alkaloids" see the whole document --- | 1,6,7 |
| A | BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT, vol. 4, 1 January 1939, pages 675-678, XP000196051 SUGASAWA S ET AL: "Synthese partiell hydrierter Phenanthridin-Derivate" cited in the application see the whole document ----- | 1,6,7 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/01487

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 45171 A | 03-02-82 | US 4309545 A | 05-01-82 |
| | | AR 230988 A | 31-08-84 |
| | | AT 11775 T | 15-02-85 |
| | | AU 525944 B | 09-12-82 |
| | | AU 7343481 A | 06-05-82 |
| | | CA 1178274 A | 20-11-84 |
| | | CS 228515 B | 14-05-84 |
| | | EG 15535 A | 30-09-86 |
| | | JP 57112372 A | 13-07-82 |
| | | SU 1217254 A | 07-03-86 |
| | | US 4351833 A | 28-09-82 |
| ----- | | | |
| FR 2144609 A | 16-02-73 | AR 193655 A | 11-05-73 |
| | | AT 317217 A,B | 26-08-74 |
| | | AU 467171 B | 20-11-75 |
| | | AU 4432572 A | 10-01-74 |
| | | BE 786031 A | 08-01-73 |
| | | CA 980781 A | 30-12-75 |
| | | CH 540912 A | 15-10-73 |
| | | DE 2233568 A | 25-01-73 |
| | | GB 1341809 A | 25-12-73 |
| | | NL 7209197 A | 10-01-73 |
| | | SE 382980 B | 23-02-76 |
| | | US 3822269 A | 02-07-74 |
| | | ZA 7204665 A | 28-03-73 |
| ----- | | | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/01487

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D401/04 A61K31/435 C07D491/04 C07D221/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| A | CHEMISCHE BERICHTE, Bd. 103, Nr. 6, 1970, WEINHEIM DE, Seiten 1674-1691, XP002009975 ERNST SEEGER ET AL: "Synthese 3.3-dialkylsubstituierter 3.4-Dihydro- und 1.2.3.4-Tetrahydro-isochinoline" Seite 1676,1679,1691 --- | 1,2 |
| A | EP 0 045 171 A (PFIZER INC.,) 3.Februar 1982 siehe Seite 5 - Seite 10, Zeile 5 siehe Seite 32, Zeile 28 - Seite 39 --- | 1,6,7 |
| A | FR 2 144 609 A (RHONE POULENC SA) 16.Februar 1973 --- | 1,6,7 |
| | --- -/- | |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12.Juni 1997

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

18.06.97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Henry, J

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|--|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| A | JOURNAL OF LIQUID CHROMATOGRAPHY, Bd. 13, Nr. 3, 1. Januar 1990, Seiten 543-555, XP000196246 MORIYASU M ET AL: "A semicontinuous assay of inhibition of cyclic-amp phosphodiesterase by benzo[c]phenanthridine alkaloids" siehe das ganze Dokument --- | 1,6,7 |
| A | BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT, Bd. 4, 1. Januar 1939, Seiten 675-678, XP000196051 SUGASAWA S ET AL: "Synthese partiell hydrierter Phenanthridin-Derivate" in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ----- | 1,6,7 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/01487

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 45171 A | 03-02-82 | US 4309545 A | 05-01-82 |
| | | AR 230988 A | 31-08-84 |
| | | AT 11775 T | 15-02-85 |
| | | AU 525944 B | 09-12-82 |
| | | AU 7343481 A | 06-05-82 |
| | | CA 1178274 A | 20-11-84 |
| | | CS 228515 B | 14-05-84 |
| | | EG 15535 A | 30-09-86 |
| | | JP 57112372 A | 13-07-82 |
| | | SU 1217254 A | 07-03-86 |
| | | US 4351833 A | 28-09-82 |
| | | | |
| | | | |
| FR 2144609 A | 16-02-73 | AR 193655 A | 11-05-73 |
| | | AT 317217 A,B | 26-08-74 |
| | | AU 467171 B | 20-11-75 |
| | | AU 4432572 A | 10-01-74 |
| | | BE 786031 A | 08-01-73 |
| | | CA 980781 A | 30-12-75 |
| | | CH 540912 A | 15-10-73 |
| | | DE 2233568 A | 25-01-73 |
| | | GB 1341809 A | 25-12-73 |
| | | NL 7209197 A | 10-01-73 |
| | | SE 382980 B | 23-02-76 |
| | | US 3822269 A | 02-07-74 |
| | | ZA 7204665 A | 28-03-73 |